

# NOVEL FLUORINE-CONTAINING 3-NITRO-1,2,4-TRIAZOLE AND RADIOSENSITIZER CONTAINING SAME COMPOUND

**Patent number:** JP2076861  
**Publication date:** 1990-03-16  
**Inventor:** KAGITANI TSUTOMU; others: 06  
**Applicant:** UNIV KYOTO; others: 01  
**Classification:**  
- **international:** C07D249/14; A61K31/41; C07D403/06;  
C07D405/12  
- **europaen:**  
**Application number:** JP19880079230 19880331  
**Priority number(s):**

## Abstract of JP2076861

**NEW MATERIAL:**The compound of formula I (R is fluorine-containing organic group).

**EXAMPLE:**3-(3'-Nitro-1'-triazol)-2,2-difluoropropionic acid methyl ester.

**USE:**A radiosensitizer.

**PREPARATION:**The compound of formula I can be produced by the addition reaction of a fluorine-containing epoxy compound to the compound of formula II. The reaction is carried out at 0-100 deg.C, preferably 50-70 deg.C without using a solvent or in an alcohol, dioxane, etc.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

## ⑫ 公開特許公報(A) 平2-76861

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>C 07 D 249/14  
A 61 K 31/41

識別記号

ADU  
AGA

庁内整理番号

7624-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)3月16日

※

審査請求 未請求 請求項の数 6 (全23頁)

⑮ 発明の名称 新規含フッ素3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾールおよびそれを  
含む放射線増感剤

⑯ 特 願 昭63-79230

⑰ 出 願 昭63(1988)3月31日

優先権主張 ⑱ 昭62(1987)6月10日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭62-147459

㉑ 発 明 者 鍵 谷 勤 京都府京都市左京区吉田神楽岡町3番地の16  
 ㉒ 発 明 者 阿 部 光 幸 京都府京都市左京区吉田神楽岡町6番地の3  
 ㉓ 発 明 者 西 本 清 一 奈良県奈良市朱雀1丁目17番地の20  
 ㉔ 出 願 人 京 都 大 学 長 京都府京都市左京区吉田本町36-1  
 ㉕ 出 願 人 ダイキン工業株式会社 大阪府大阪市北区中崎西2丁目4番12号 梅田センタービ  
 ル  
 ㉖ 代 理 人 弁理士 青 山 葆 外1名  
 最終頁に続く

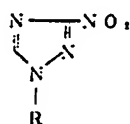
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

新規含フッ素3-ニトロ-1, 2, 4-トリア  
ゾールおよびそれを含む放射線増感剤

## 2. 特許請求の範囲

## 1. 式:

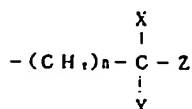


(I)

〔式中、Rは含フッ素有機基を表す。〕

で示される3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール  
誘導体。

## 2. 式中、Rが式:



(II)

〔式中、Xは水素原子またはフッ素原子、Yは  
フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、  
メチル基またはヒドロキシル基を表すか、あるい  
はXとYは=Oを表す。Zは水素原子、フッ素原

子、ヒドロキシル基で置換されていてもよいC、

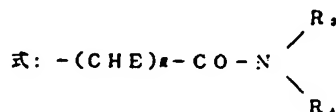
~C、アルキル基もしくは含フッ素アルキル基、

式:  $\text{---}(\text{CHE})_n\text{---CO---OR}$ ,

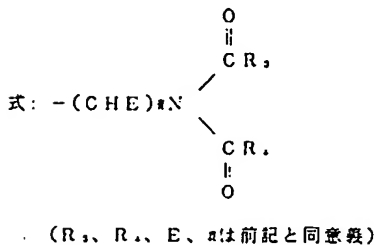
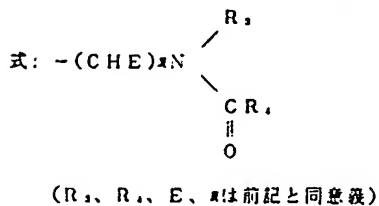
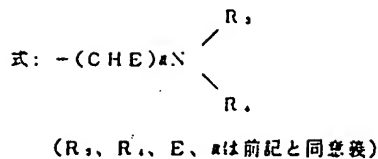
(ここで、Rは水素原子、C、~C、アルキル基  
もしくは含フッ素アルキル基、Eは水素原子ま  
たはフッ素原子、nは0または1である。)

式:  $\text{---CO---R}$ ,

(ここで、RはC、~C、アルキル基もしくは含  
フッ素アルキル基である。)



(ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は同一または異なって水  
素原子、ヒドロキシル基、もしくはヒドロキシ  
ル基、C、~C、アルコキシ基またはアミド基で  
置換されていてもよいC、~C、アルキル基もし  
くは含フッ素アルキル基を表すか、あるいはR<sub>1</sub>  
とR<sub>2</sub>が窒素原子と共に3~6員環を形成する。  
Eおよびnは前記と同意義。)



式:  $-(\text{CHE})_n \text{A} \text{R}_1$

(ここでAは酸素原子または硫黄原子、R<sub>1</sub>は水素原子、または水酸基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシル基もしくはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>オキシアルキル基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基もしくは含フッ

3. 基R<sub>1</sub>が、トリアゾール環の窒素原子に結合した炭素原子または炭素原子に結合した炭素原子に少なくとも1つのフッ素原子を有する第2項記載の3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール誘導体。

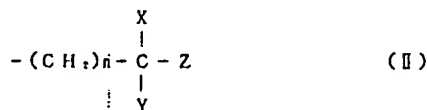
4. 式:



[式中、Rは含フッ素有機基を表す。]

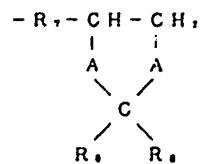
で示される3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール誘導体を有効成分として含有する放射線増感剤。

5. 式中、Rが式:



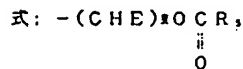
[式中、Xは水素原子またはフッ素原子、Yはフッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、メチル基またはヒドロキシル基を表すか、あるいはXとYは=Oを表す。Zは水素原子、フッ素原

素アルキル基または-CO-R<sub>1</sub>。(R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、または



(ここでR<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>アルキレン基、R<sub>2</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基である。Aは前記と同意義。)である。Eおよびnは前記と同意義。)

または

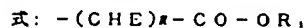


(R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基または含フッ素アルキル、E、nは前記と同意義)

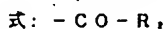
で示される原子または基を表す。さらにYとZで=CF-CF<sub>3</sub>、又は=CHOR<sub>1</sub>を形成する場合も含む(R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の含フッ素アルキル基)。nは0~2の整数を表す。]

で示される含フッ素有機基である第1項記載の3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール誘導体。

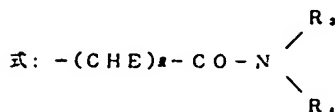
子、ヒドロキシル基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基もしくは含フッ素アルキル基、



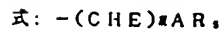
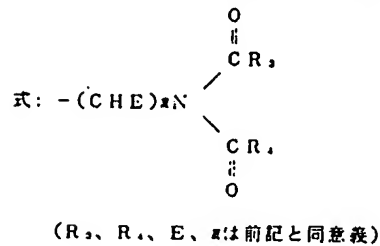
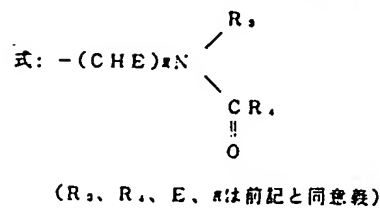
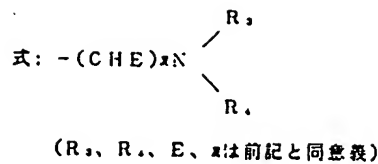
(ここで、R<sub>1</sub>は水素原子、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基もしくは含フッ素アルキル基、Eは水素原子またはフッ素原子、nは0または1である。)



(ここで、R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基もしくは含フッ素アルキル基である。)



(ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は同一または異なって水素原子、ヒドロキシル基、もしくはヒドロキシル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ基またはアミド基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基もしくは含フッ素アルキル基を表すか、あるいはR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>が窒素原子と共に3~6員環を形成する。Eおよびnは前記と同意義。)



(ここでAは酸素原子または硫黄原子、R<sub>1</sub>は水素原子、または水酸基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシル基もしくはC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>オキシアルキル基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基もしくは含フッ

6. 基Rが、トリアゾール環の窒素原子に結合した炭素原子または該炭素原子に結合した炭素原子に少なくとも1つのフッ素原子を有する第5項記載の放射線増感剤。

### 3. 発明の詳細な説明

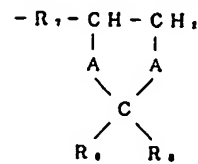
#### [産業上の利用分野]

本発明は、含フッ素置換基を有する3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール化合物およびそれを有効成分として含む放射線増感剤に関する。更に詳しくは、特定の含フッ素ニトロトリアゾール化合物を活性成分として含有してなる、悪性腫瘍中に存在する増治感、低酸素細胞の放射線照射による不活性化を促進する含フッ素放射線増感剤に関する。

#### [従来の技術]

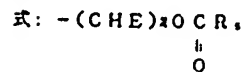
悪性腫瘍細胞の増殖を抑制する方法として、放射線照射、抗腫瘍化合物投与、免疫物質投与等があり、実際悪性腫瘍の治療に、外科療法と合わせてあるいは単独で、用いられている。なかでも、放射線照射は、長年に渡って利用されている方法

素アルキル基または-CO-R<sub>1</sub> (R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基、または



(ここでR<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン基、R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基である。Aは前記と同意義。)である。Eおよびnは前記と同意義。)

または



(R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基または含フッ素アルキル、E、nは前記と同意義)

で示される原子または基を表す。さらにYとZで=CF-CF<sub>2</sub>又は=CHOR<sub>1</sub>を形成する場合も含む(R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>の含フッ素アルキル基)。nは0~2の整数を表す。]

で示される含フッ素有機基である第4項記載の放射線増感剤。

である。

放射線に対する低酸素細胞の感受性を高める薬剤としての低酸素細胞増感剤(または放射線増感剤)は、放射線治療効果を向上させる有力な手段として開発が進められている。

従来、数多くの低酸素細胞増感剤の開発が試みられている(例えば、「癌と化学療法」第8巻第11号(昭和56年11月)1659頁参照。)

低酸素細胞増感剤の代表的な化合物の1つであるミソニダゾール(Misonidazole)は、動物移植腫瘍実験において、無添加時の約2倍の効果を示したが、強い神経毒性のため、有効量の投与が困難であり、人体に適用した結果からは、増感効果は認められなかった(上記「癌と化学療法」に引用された文献4参照)。

放射線の増感活性を上げると共に、神経毒性の軽減化を計るため、ニトロイミダゾールに代わり、新しくニトロトリアゾール誘導体の検討が進められた(例えば、特開昭61-194019号公報参照)。しかし、依然として増感効果は不充分である。

ところで、アゾール系化合物の放射線増感の機能は、アゾール環に由来し、側鎖部分は化合物の脂溶性や薬理学的特性の発現に関与していることが、これまでの研究で明らかとなっている(インターナショナル・ジャーナル・オブ・ラディエーション・バイオロジー(Intl. J. Radiat. Biol.)(1979) Vol. 35, 151参照)。

一方、化合物中の特定の位置にフッ素原子を導入した化合物は、フッ素原子のミミック効果や、代謝の阻害効果および脂溶性の変化等による効果で医薬品への用途が広がっている(例えば、「化学の領域」第35巻441頁(1981)参照)。

#### [発明の目的および構成]

そこで、本発明者らは、ニトロトリアゾール誘導体のうち、高い放射線増感効果を有する化合物を見出すべく、その側鎖の一部または全部をフッ素原子で置換した化合物を種々合成し、それらの放射線増感効果を試験した。

その結果、式：

メチル基またはヒドロキシル基を表すか、あるいはXとYは=Oを表す。Zは水素原子、フッ素原子、ヒドロキシル基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル基もしくは含フッ素アルキル基、  
式： $-(\text{CHE})_n-\text{CO}-\text{OR}_1$

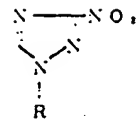
(ここで、R<sub>1</sub>は水素原子、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル基もしくは含フッ素アルキル基、Eは水素原子またはフッ素原子、nは0または1である。)

式： $-\text{CO}-\text{R}_1$

(ここで、R<sub>2</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル基もしくは含フッ素アルキル基である。)

式： $-(\text{CHE})_n-\text{CO}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_2 \\ \diagdown \text{R}_1 \end{array}$

(ここでR<sub>2</sub>およびR<sub>1</sub>は同一または異なって水素原子、ヒドロキシル基、もしくはヒドロキシル基、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルコキシ基またはアミド基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル基もしくは含フッ素アルキル基を表すか、あるいはR<sub>2</sub>とR<sub>1</sub>が窒素原子と共に3~6員環を形成する。



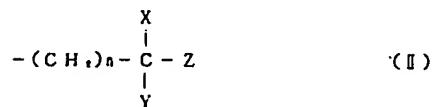
(1)

[式中、Rは含フッ素有機基を表す。]

で示される3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール誘導体が、放射線に対する低酸素細胞の感受性を著しく増加させ、さらに、動物試験では、薬物動態が従来の化合物に比べて著しく改善され、低毒性かつ低神経毒性の新しい放射線増感剤となり得ることを見出した。

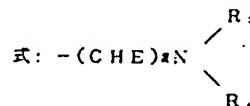
すなわち、本発明の要旨は、上記式(1)で示される、含フッ素置換基を有する3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール誘導体およびそれを有効成分として含有する放射線増感剤に存する。

本発明において、Rが式：

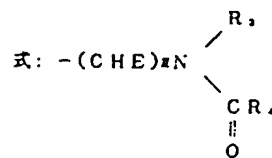


[式中、Xは水素原子またはフッ素原子、Yはフッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、

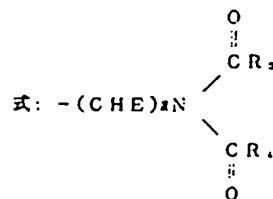
Eおよびnは前記と同意義。)



(R<sub>2</sub>、R<sub>1</sub>、E、nは前記と同意義)



(R<sub>2</sub>、R<sub>1</sub>、E、nは前記と同意義)

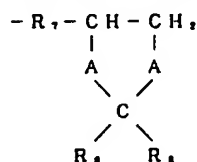


(R<sub>2</sub>、R<sub>1</sub>、E、nは前記と同意義)

式： $-(\text{CHE})_n\text{AR}_1$

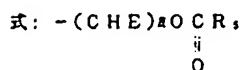
(ここでAは酸素原子または硫黄原子、R<sub>1</sub>は水素原子、または水酸基、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルコキシ基もしくはC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>オキシアルキル基で置換され

ていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基もしくは含フッ素アルキル基または-CO-R。(R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基、または



(ここでR<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン基、R<sub>2</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基である。Aは前記と同意義。)である。Eおよびxは前記と同意義。)

または



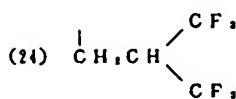
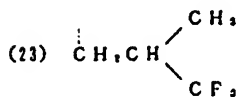
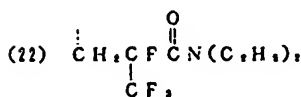
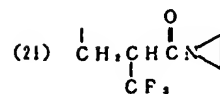
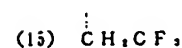
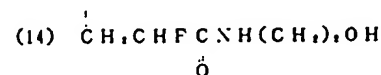
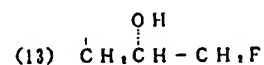
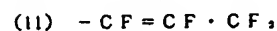
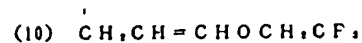
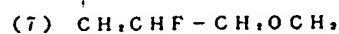
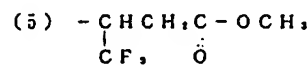
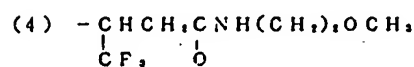
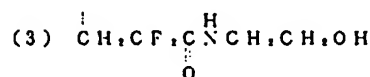
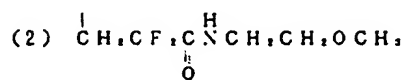
(R<sub>3</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基または含フッ素アルキル、E、xは前記と同意義)

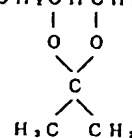
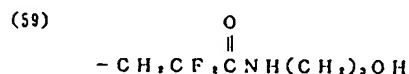
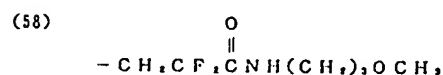
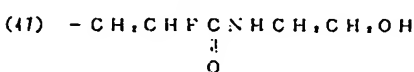
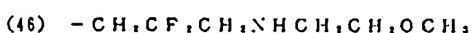
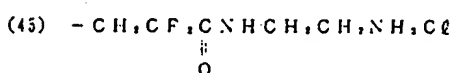
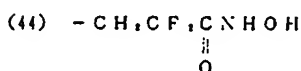
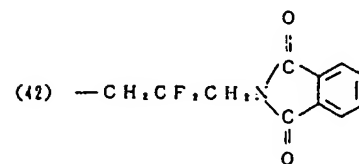
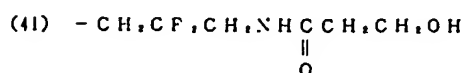
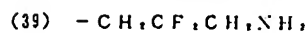
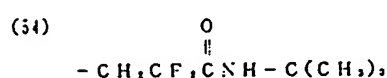
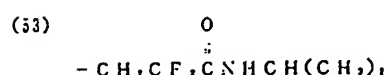
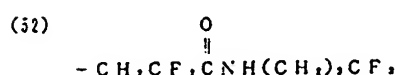
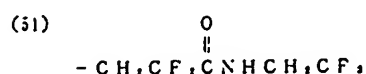
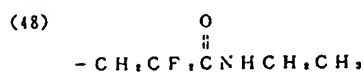
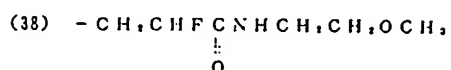
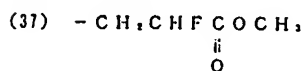
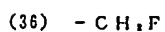
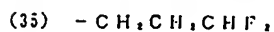
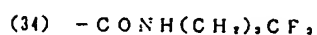
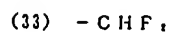
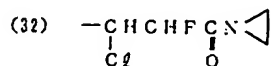
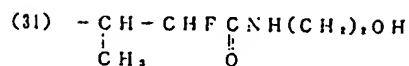
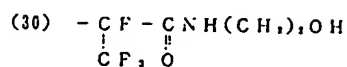
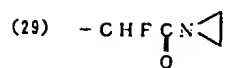
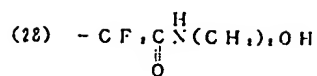
で示される原子または基を表す。さらにYとZで=CF-CF<sub>2</sub>、又は=CHOR<sub>4</sub>を形成する場合も含む(R<sub>4</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>の含フッ素アルキル基)。hは0~2の整数を表す。

で示される含フッ素有機基である誘導体(1)が好

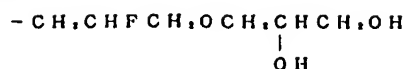
ましい。なかでも、基Rが、トリアゾール環の窒素原子に結合した炭素原子または炭素原子に結合した炭素原子に少なくとも1つのフッ素原子を有する誘導体(1)が特に好ましい。

式(1)において、置換基Rの好ましい例を挙げれば次の通りである:

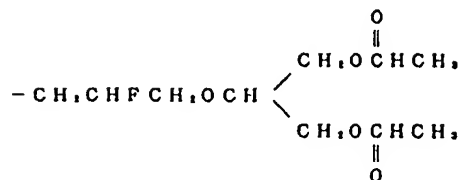




(65)



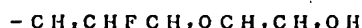
(66)



(67)

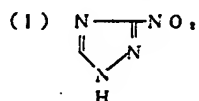


(68)



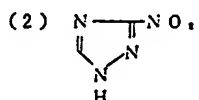
この反応は、塩基存在下、非プロトン性溶媒(例えば、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド)中、温度0～100℃で行う。

(B)式中、Rが含フッ素エステル基の場合



に含フッ素 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物を付加反応させる。

この反応は、酸又は塩基存在下、非プロトン性溶媒(例えばジオキサン、テトラヒドロフラン)中、温度30～120℃で行う。



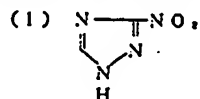
に、含フッ素オキセタンを反応させる。

この反応は、アルコール性溶媒(例えばメチルアルコール、エチルアルコール)中、温度0～50℃で行う。

(C)式中、Rが含フッ素アミドの場合

本発明の化合物は、たとえば次のようにして合成することができる。

(A)式中、Rが含フッ素アルキル基の場合

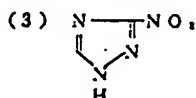


に含フッ素エポキシ化合物を付加反応させる。(OH基を持つ含フッ素アルキル基となる。)

反応温度は0～100℃、好ましくは50～70℃であり、反応溶媒は、特に不要であるが、アルコール類、ジオキサン等を用いることができる。

(2) (1)で得られた化合物のOH基をフッ素化剤(たとえばジエチルアミノサルファトリフルオライド(DAST))によりフッ素化する。

反応条件は、非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルム、エーテル中で反応温度は0～50℃である。



に含フッ素オレフィンを付加反応させる。

(B)の化合物にさらにアミン化合物を反応させる。

この反応では、溶媒は特に必要である。反応温度は0～100℃である。

(D)式中、Rが含フッ素アミンの場合

(1) (C)の化合物を適当な還元剤により還元する。還元剤は、ニトロ基を還元しないものであればよく、たとえばB<sub>2</sub>H<sub>6</sub>などが用いられる。溶媒は、還元剤を失活させないものであれば、いずれも使用でき、たとえばテトラヒドロフラン、ジオキサンなどが用いられる。

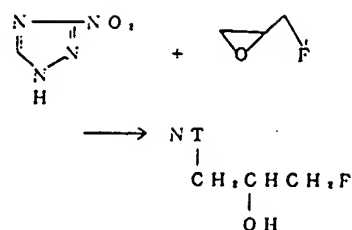
(E)式中、Rが含フッ素アミドの場合

(1) (D)の化合物をカルボン酸ハライド、無水カルボン酸、ラクトンなどと反応させる。溶媒は、特に必要ではないが、カルボン酸ハライドを用いる場合には、塩基触媒としてピリジン、モルホリンなどを用いてもよい。

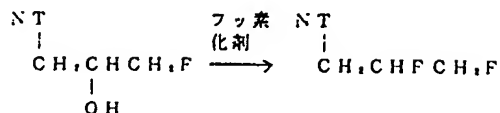
上記合成法の内、代表的な反応を式で示すと次のとおりである。



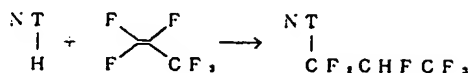
(A)の(1)



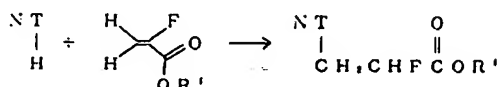
(A)の(2)



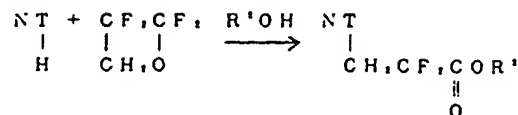
(A)の(3)



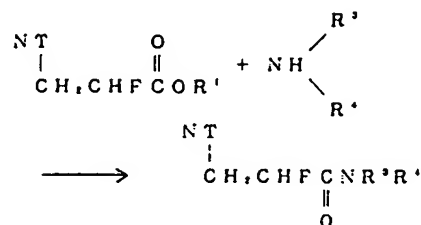
(B)の(1)



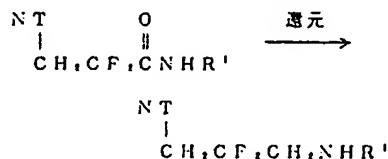
(B)の(2)



(C)の(1)



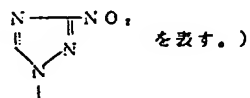
(D)の(1)



(E)の(1)



(式中、R'、R''は、H又は低級アルキル基を表す。Xはハロゲンを表す。NTは



本発明の化合物(1)は、放射線治療における増感剤として有用であり、その投与量は腫瘍の種類および化合物によっても異なるが、一般には、経口剤では20~10000mg、注射剤では0.5~10000mg、座剤では20~10000mgである。最適投与量は、症状に応じた医師の判断に基づき、放射線の種類、照射線量、照射分割度等に決定される。

また、本発明の化合物(1)の投与形態には特に制約はなく、担体として薬学分野で通常使用されるものが使用でき、この分野で慣用されている手段に従って調製される。

以下に、本発明の化合物(1)の製造例およびその放射線増感効果を具体的な実施例によって示す。

#### 製造例1

3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール1.50g (13.2mmol)と炭酸ナトリウム3.00g (28.3mmol)にメタノール30mlを加え、これを室温下攪拌しながら、テトラフルオロオキセタン2.0g (21mmol)を滴下する。反応溶液を30分間室温下攪拌後、濃縮し、濃縮物を酢酸エチルと水で分液する。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濾液を濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトにより単離精製し、3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸メチル1.52gを得た。a.p. 60.8~62.5℃

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.98 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4.97 (2H, t, -NCH<sub>2</sub>), J<sub>HF</sub> = 13Hz), 8.40 (1H, s, H<sub>5</sub>).

<sup>19</sup>F NMR (TFA基準), 30.8ppm.

#### 製造例2

3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸メチル 770 mg (3.26 mmol) をジオキサン 5 ml に溶解し、これに2-メトキシエチルアミン 0.4 ml (4.6 mmol) を滴下し、室温下1時間攪拌した。反応後の溶液を濃縮後、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトで単離精製し、3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸メトキシエチルアミド 570 mg を得た。m.p. 66~68℃。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta = 3.34$  (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ), 3.30~3.58 (4H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 5.00 (2H, t,  $\text{H}_2$ ,  $\text{JHF} = 13\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, bs,  $-\text{CONH}-$ ), 8.38 (1H, s,  $\text{H}_5$ ).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)(\text{TFA 基準})$ : 31.3 ppm.

#### 製造例 3

3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸メチル 520 mg (2.20 mmol) をジオキサン 4 ml に溶解し、これにエ

リフルオロメチルクロトン酸エチルエステル 2.3 g (14 mmol) を加える。この溶液を90℃で加熱しながら塩化アルミニウム 3.0 g (23 mmol) を徐々に加える。加え終わった後、反応溶液を100℃で4時間加熱反応させる。

反応後の溶液を濃縮し、濃縮物をクロロホルムと水で分液する。クロロホルム層と硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濾液を濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトにより単離精製し、3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-4,4,4-トリフルオロ酪酸エチルエステル 2.84 g を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta = 1.26$  (3H, t,  $-\text{CH}_3$ ,  $\text{JH}_1'-\text{H}_2'' = 7\text{ Hz}$ ), 3.16 (1H, dd,  $\text{H}_{2a}$ ,  $\text{JH}_{1a}-\text{H}_{2b} = 18\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{2a}-\text{H}_{2b} = 3\text{ Hz}$ ), 3.58 (1H, dd,  $\text{H}_{2b}$ ,  $\text{JH}_{1a}-\text{H}_{2b} = 18\text{ Hz}$ ,  $\text{JH}_1'-\text{H}_{2b} = 11\text{ Hz}$ ), 4.16 (2H, q,  $-\text{OCH}_2$ ,  $\text{JH}_1'-\text{H}_2'' = 7\text{ Hz}$ ), 5.46 (1H, m,  $\text{H}_1'$ ), 8.46 (1H, s,  $\text{H}_5$ ).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)(\text{TFA 基準})$ : -4.7

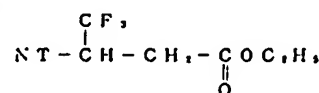
クノールアミン 190 mg (3.1 mmol) を加え、製造例2と同様に処理し、3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピレン酸ヒドロキシエチルアミド 440 mg を得た。m.p. 118~121.5℃。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta = 3.30\sim 4.00$  (4H, m,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 5.25 (2H, t,  $\text{N}_1-\text{CH}_2$ ,  $\text{JHF} = 13\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, bs,  $-\text{CONH}-$ ), 8.83 (1H, s,  $\text{H}_5$ ).

$^{19}\text{F NMR}(\text{DMSO}-d_6)(\text{TFA 基準})$ : 33.5 ppm.

#### 製造例 4

(a)



の製造

3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール 2.0 g (1.8 mmol) をジオキサン 10 ml に溶解し、これにト

ppm.

(b)



の製造

3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-4,4,4-トリフルオロ酪酸エチルエステル 2.0 g (7.1 mmol) に6 N HCl を40 ml 加え、50℃で3時間加熱反応させる。反応後の溶液を濃縮し、濃縮物にジオキサン 20 ml を加え、再度濃縮する。この濃縮物にジオキサン 10 ml を加え溶解し、この溶液に室温下塩化チオニル 2.0 ml (27 mmol) を滴下する。滴下後の溶液を70℃で2時間加熱反応させる。

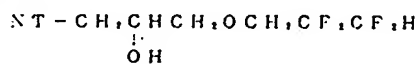
2-メトキシエチルアミン 3.0 ml をジオキサン 5.0 ml に溶解し、この溶液を水冷しながら、先の塩化チオニル処理溶液を滴下し、滴下後、室温下で1時間攪拌反応させた。反応溶液を濃縮し、濃縮物をクロロホルムと水で分液し、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濾液を

濃縮して濃縮物をシリカゲルカラムクロマトで単離精製し、3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-4,4,4-トリフルオロ酪酸メトキシエチルアミド350mgを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta = 3.13(1\text{H, dd, H}_{\text{a}}, J_{\text{H}_{\text{a}}-\text{H}_{\text{b}}} = 17\text{ Hz, } J_{\text{H}_{\text{a}}\text{H}_{\text{c}}} = 3\text{ Hz}), 3.26(3\text{H, s, } -\text{OCH}_3), 3.28 \sim 3.48(3\text{H, m, H}_{\text{b}}, \text{H}_{\text{c}}), 3.55 \sim 3.75(2\text{H, m, H}_{\text{d}}), 5.68(1\text{H, m, H}_1), 6.56(1\text{H, bs, } -\text{NH}-), 8.51(1\text{H, s, H}_2)$ 。

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)(\text{TFA 基準})$ :  $-4.8\text{ ppm}$ 。

#### 製造例 5



1-(2',3'-エポキシプロピル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール1.5g(8.8mmol)に、2,2,3,2-テトラフルオロプロパノール15mmolを加え、これに水酸化カリウム1.0g(18mmol)

に溶解させる。この溶液に水酸化カリウム1.0g(18mmol)を加え、室温下1時間攪拌反応し、さらに50℃で30分間加熱反応させた。反応後、反応溶液の不溶分を濾過し、濾液を濃縮、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトで単離精製し、1-(2'-ヒドロキシ-3'-メトキシプロピル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール1.1gを得た。これを乾燥テトラヒドロフラン10mlに溶解し、この溶液を水冷下ジエチルアミノサルファートリフルオライド(DAST)1.5g(9.3mmol)を滴下し、滴下後、室温下で5時間攪拌反応させた。反応後の溶液に水を2.0ml加え、過剰のDASTを処理後溶液を濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトにより単離精製し、1-(2'-フルオロ-3'-メトキシプロピル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール420mgを得た。

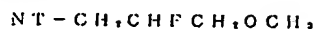
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta = 3.48(3\text{H, s, } -\text{OCH}_3), 3.58(2\text{H, dd, H}_{\text{a}}, J_{\text{H}_{\text{a}}-\text{H}_{\text{b}}} = 4\text{ Hz, } J_{\text{H}_{\text{a}}-\text{F}} = 6\text{ Hz}), 4.08 \sim 4.42(2\text{H, m, H}_{\text{b}}), 5.15(1\text{H, dm, } -\text{C}$

mol)を加え、60℃で30分間加熱反応させた。反応後の溶液を濃縮し、濃縮物を塩化メチレンと水で分液し、塩化メチレン層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濾液を濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトで単離精製し、1-(2'-ヒドロキシ-3'-テトラフルオロプロポキシプロピル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール1.0gを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta = 3.60 \sim 3.82(3\text{H, m, H}_{\text{a}}, \text{H}_{\text{b}}'-\text{OH}), 3.75 \sim 4.13(2\text{H, m, } -\text{OCH}_2\text{CH}_2-), 4.23 \sim 4.60(3\text{H, m, H}_{\text{c}}', \text{H}_{\text{d}}'), 5.96(1\text{H, tt, } -\text{CF}_2\text{H, } J_{\text{F}_{\text{a}}-\text{F}_{\text{b}}} = 53\text{ Hz, } J_{\text{F}_{\text{c}}-\text{F}_{\text{d}}} = 4\text{ Hz}), 8.36(1\text{H, s, H}_2)$ 。

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)(\text{TFA 基準})$ :  $59.6\text{ ppm, } 45.4\text{ ppm}$ 。

#### 製造例 6



1-(2',3'-エポキシプロピル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール2.0g(12mmol)をメ

タノールに溶解させる。この溶液に水酸化カリウム1.0g(18mmol)を加え、室温下1時間攪拌反応し、さらに50℃で30分間加熱反応させた。反応後、反応溶液の不溶分を濾過し、濾液を濃縮、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトで単離精製し、1-(2'-ヒドロキシ-3'-メトキシプロピル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール1.1gを得た。これを乾燥テトラヒドロフラン10mlに溶解し、この溶液を水冷下ジエチルアミノサルファートリフルオライド(DAST)1.5g(9.3mmol)を滴下し、滴下後、室温下で5時間攪拌反応させた。反応後の溶液に水を2.0ml加え、過剰のDASTを処理後溶液を濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトにより単離精製し、1-(2'-フルオロ-3'-メトキシプロピル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール420mgを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)(\text{TFA 基準})$ :  $113.0\text{ ppm}$ 。

#### 製造例 7



1-(2',3'-エポキシプロピル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール4.2g(25mmol)に水酢酸50mlを加え、70℃で12時間加熱反応させる。反応後の溶液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトにより、1-(3'-アセトキシ-2'-ヒドロキシプロピル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール1.89g(8.21mmol)を得た。

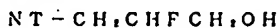
これに、乾燥テトラヒドロフラン10mlを加え完全に溶解し、水冷下、ジエチルアミノサルファートリフルオライド(DAST)2.0g(12.4mmol)を滴下し、滴下後、室温で一昼夜攪拌反応させた。反応後の溶液に水を2.0ml加え、過剰のDASTを処理後溶液を濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトにより単離精製し、1-(2'-フル

オロ-3'-アセトキシプロピル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール463mgを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta = 2.15$  (3H, s,  $-\text{COCH}_3$ ),  $4.28 \sim 4.88$  (4H, m,  $\text{H}_1'$ ,  $\text{H}_2'$ ),  $5.12$  (1H, dm,  $\text{H}_3'$ ,  $\text{JF} = 46.6$  Hz),  $8.32$  (1H, s,  $\text{H}_4$ ).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)(\text{TFA基準})$ :  $113.1$  ppm.

#### 製造例8



1-(2'-フルオロ-3'-アセトキシプロピル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール420mg(1.81mmol)に2NHCℓを加え、室温下一晩攪拌し、反応溶液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトにより単離精製し、1-(2'-フルオロ-3'-ヒドロキシプロピル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール230mgを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta = 3.58 \sim 4.15$  (2H, m,  $\text{H}_1'$ ,  $\text{H}_2'$ ),  $4.44 \sim 4.68$  (1H, m,  $\text{H}_3'$ ),  $4.72 \sim 4.85$  (1H, m,  $\text{H}_1\text{b}'$ ),

シス体、トランス体混合物420mgを得た。

シス体

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta = 4.28 \sim 4.56$  (2H, m,  $\text{H}_1'$ ),  $4.73$  (2H, q,  $\text{H}_2'$ ,  $\text{JH}_1' = 9$  Hz),  $5.68$  (1H, dt,  $\text{H}_3'$ ,  $\text{JH}_1' = 9$  Hz,  $\text{JH}_2' = 6$  Hz),  $6.74$  (1H, dt,  $\text{H}_4$ ,  $\text{JH}_1' = 9$  Hz,  $\text{JH}_2' = 6$  Hz),  $7.92$  (1H, s,  $\text{H}_5$ ).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)(\text{TFA基準})$ :  $-4.6$  ppm.

トランス体

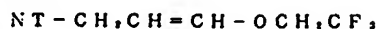
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta = 4.28 \sim 4.56$  (2H, m,  $\text{H}_1'$ ),  $4.73$  (2H, q,  $\text{H}_2'$ ,  $\text{JCF} = 9$  Hz),  $6.42$  (1H, dt,  $\text{H}_3'$ ,  $\text{JH}_1' = 14$  Hz,  $\text{JH}_2' = 5$  Hz),  $7.00$  (1H, dt,  $\text{H}_4$ ,  $\text{JH}_1' = 14$  Hz,  $\text{JH}_2' = 2$  Hz),  $7.92$  (1H, s,  $\text{H}_5$ ).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)(\text{TFA基準})$ :  $-4.5$  ppm.

$5.02$  (1H, dm,  $\text{H}_1'$ ,  $\text{JH}_2' = 48.2$  Hz),  $8.30$  (1H, s,  $\text{H}_4$ ).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)(\text{TFA基準})$ :  $115.4$  ppm.

#### 製造例9



2,2,2-トリフルオロエタノール1.9ml(27mmol)とジオキサン5.0mlを混ぜ、これに水酸化カリウム1.0g(18mmol)を加える。この溶液を60℃で加熱攪拌しながら、1-(2',3'-エポキシプロピル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール1.5g(8.8mmol)をジオキサン5.0mlに溶解させた溶液を約10分間で滴下、滴下後、さらに20分間加熱反応させた。反応溶液を濃縮し、濃縮物を塩化メチレンと水で分液し、塩化メチレン層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、濾液を濃縮して、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトで単離精製し、1-[3'-(2'',2'',2''-トリフルオロエトキシ)-2',3'-プロベニル]-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾールの

#### 製造例10



3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール3.0g(26mmol)と炭酸ナトリウム7.0g(66mmol)をジメチルホルムアミド75mlに溶解させ、6-フッ化プロペン気流下、室温で一昼夜攪拌反応させた。反応後の溶液を濃縮し、濃縮物をクロロホルムと水で分液し、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濾液を濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトで単離精製し、1-(1',2',3',3',3'-ペンタフルオロプロベニル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール153mgと1-(1',2',3',3',3'-ペンタフルオロプロベニル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール670mgを得た。

1-(1',2',3',3',3'-ペンタフルオロプロベニル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾールはシス体とトランス体の混合物

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta = 8.58$  (1H, s,  $\text{H}_5$ )

$^1\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)(\text{TFA基準})$ : 67.0 ppm, 20.6 ppm, 11.2 ppm.

トランス体

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta = 8.69(1\text{H}, \text{s}, \text{H}_3)$

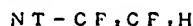
$^1\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)(\text{TFA基準})$ : 85.2 ppm, 48.2 ppm, 10.9 ppm.

1-(1', 2', 3', 3', 3'-ペンタフルオロプロベニル)-3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta = 5.31 \sim 6.10(1\text{H}, \text{a}, \text{H}_2')$ , 8.74(1H, d,  $\text{H}_3$ )

$^1\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)(\text{TFA基準})$ : 131.7 ppm, 23.9 ppm, 7.5 ppm, -4.7 ppm,

#### 製造例 11



3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール 1.0 g(8.8 mmol)と炭酸ナトリウム 2.0 g(19 mmol)をジメチルホルムアミド 25 mlに溶解し、4-フッ化エチレン気流下、100℃で5時間加熱反応させ

沈澱を濾過した。濾液を濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し(溶媒: クロロホルム/メタノール)、1-(3'-フルオロ-2'-ヒドロキシプロピル)-3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール 340 mgを得た。

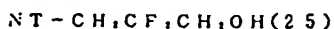
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta = 4.36 \sim 4.70(3\text{H}, \text{a}, \text{H}_1', \text{H}_2')$

4.51(2H, da,  $\text{H}_3'$ ,  $\text{J H}_3'-\text{F} = 47\text{ Hz}$ )

8.34(1H, s,  $\text{H}_3$ )

$^1\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)(\text{TFA基準})$  153.4 ppm

#### 製造例 13



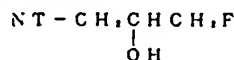
3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-2, 2-ジフルオロプロピオン酸 2.0 g(9.0 mmol)のTHF 30 ml溶液に、窒素気流下、-70℃に冷却しながら、 $\text{NaBH}_4$  1.00 g(26.4 mmol)を徐々に加えた。この溶液に、 $\text{BF}_3\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  2.5 ml(20.2 mmol)のTHF 10 ml溶液を、同様に冷却しながら滴下し、さらに1時間撹拌反応

した。反応後の溶液を濃縮し、濃縮物をクロロホルムと水で分液し、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濾液を濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトで単離精製し、10(1', 1', 2', 2'-テトラフルオロエチル)-3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール 318 mgを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta = 6.54(1\text{H}, \text{t}, \text{H}_1')$ ,  $\text{J H}_1'-\text{F}_2' = 52\text{ Hz}$ ,  $\text{J H}_1'-\text{F}_1' = 4\text{ Hz}$ 。

$^1\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)(\text{TFA基準})$ : 58.5 ppm, 22.5 ppm,

#### 製造例 12



1-(2', 3'-エポキシプロピル)-3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール 1.11 g(6.52 mmol)をジオキサソラン 10 mlに溶解し、この溶液を室温で撹拌しながら、ピリジン・フッ酸塩(オー-試薬) 2.0 gを加え、1時間撹拌反応させた。反応溶液に炭酸カルシウム 2.0 gを加え、生じた

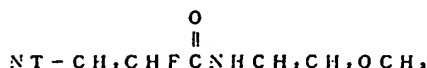
させた。

反応後、溶液を氷水で冷却しながら、エタノール 25 mlを加え、過剰の還元剤を失活させた後、溶媒を留去した。濃縮物を酢酸エチル/飽和食塩水で分液し、酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムで単離精製して、1-(2', 2'-ジフルオロ-ヒドロキシプロピル)-3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール 550 mgを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta = 2.97(1\text{H}, \text{t}, -\text{OH}, \text{J} = 6.5\text{ Hz})$ , 3.89(2H, dt,  $\text{H}_2'$ ,  $\text{J H}_2'-\text{OH} = 6.5\text{ Hz}$ ,  $\text{J H}_2'-\text{F} = 13\text{ Hz}$ ), 4.84(2H, t,  $\text{H}_1'$ ,  $\text{J H}_1'-\text{F} = 13\text{ Hz}$ ), 8.36(1H, s,  $\text{H}_3$ )

$^1\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)(\text{TFA基準})$ : 33.0 ppm

#### 製造例 14



(38)

3-(3-ニトロ-1'-トリアゾール)-2-フルオロプロピオン酸メチル510mgのジオキサソ20ml溶液に、メトキシエチルアミン830mgを加え、室温で5時間撹拌した。反応後、減圧で濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムを用いて精製した。3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-2-フルオロプロピオン酸メトキシエチルアミド390mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 5.10$  (2H, d.d,  $\text{H}_1'$ ,  $\text{J}_{\text{H}_1'-\text{H}_2'} = 4\text{ Hz}$ ,  $\text{J}_{\text{H}_1'-\text{F}} = 2.4\text{ Hz}$ ),  $5.56$  (1H, d, t,  $\text{H}_2'$ ,  $\text{J}_{\text{H}_2'-\text{H}_3'} = 4\text{ Hz}$ ,  $\text{J}_{\text{H}_2'-\text{F}} = 4.8\text{ Hz}$ ),  $8.75$  (1H, s)

$^{19}\text{F-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (TFA基準):  
116.7 ppm

#### 製造例15



3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-2,2-ジフロオロプロピルアミン1.21gのTHF50

0ml溶液に、 $\beta$ -プロピオラクトン1.37gを加え、室温で2時間反応させた。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル200mlに溶解し、水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムで精製して、3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-2,2-ジフロオロプロピル-(2'-ヒドロキシプロピオ)アミド280mgを得た。

融点102.0~104.0℃。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2.54$  (2H, t,  $\text{H}_1'$ ,  $\text{J}_{\text{H}_1'-\text{H}_2'} = 7\text{ Hz}$ ),  $3.60 \sim 4.00$  (4H, m),  $5.50$  (2H, t,  $\text{J}_{\text{H}-\text{F}} = 18\text{ Hz}$ ),  $8.52$  (1H, t,  $\text{H}_{\text{NH}}$ ,  $\text{J}_{\text{H}_{\text{NH}}-\text{H}_2'} = 6\text{ Hz}$ ),  $9.00$  (1H, s)

$^{19}\text{F-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , TFA基準): 28.1 ppm

#### 製造例17



3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-2,2

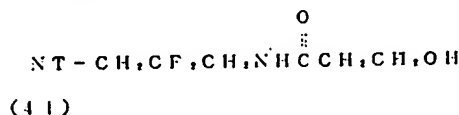
ml溶液に、無水酢酸1.0gおよびピリジン1.0gを加え、室温で2時間撹拌した。反応後、THFを減圧で留去し、濃縮物をシリカゲルカラムで精製して、3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-2,2-ジフロオロプロピル-アセトアミド720mgを得た。

融点126.5~128.2℃。

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 2.08$  (3H, s),  $3.88$  (2H, dt,  $\text{H}_2'$ ,  $\text{J}_{\text{H}-\text{F}} = 16\text{ Hz}$ ,  $\text{J}_{\text{H}_2'-\text{NH}} = 6\text{ Hz}$ ),  $5.16$  (2H, t,  $\text{J}_{\text{H}-\text{F}} = 16\text{ Hz}$ ),  $8.60$  (1H, t,  $\text{H}_{\text{NH}}$ ,  $\text{J}_{\text{H}_{\text{NH}}-\text{H}_2'} = 6\text{ Hz}$ ),  $9.12$  (1H, s)

$^{19}\text{F-NMR}$ , (DMSO- $d_6$ , TFA基準):  
28.5 ppm

#### 製造例16



3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-2,2-ジフロオロプロピルアミン1.04gのTHF5

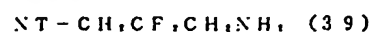
-ジフロオロプロピオン酸メチル20.0g(80mmol)のメタノール100ml溶液に、10%アンモニア-メタノール溶液200mlを滴下した。滴下後、室温で3時間撹拌し、冷却後、析出した無色結晶を濾別した。この無色結晶をメタノールから再結晶して、3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-2,2-ジフロオロプロピオアミド16.6gを得た。

融点146.0~147.5℃。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 5.24$  (2H, t,  $\text{J}_{\text{H}-\text{F}} = 16\text{ Hz}$ ),  $8.25$  (1H, br, s),  $8.44$  (1H, br, s),  $9.00$  (1H, s)

$^{19}\text{F-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) (TFA基準): 30.8 ppm

#### 製造例18



3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-2,2-ジフロオロプロピオアミド8.8g(39.8mmol)の乾燥THF100ml溶液に、窒素気流下、氷冷しながら、水素化ホウ素ナトリウム4.52g(1

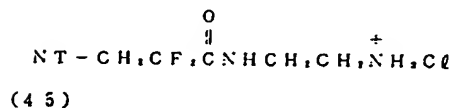
1.9 mmol)をゆっくりと加えた。得られた懸濁液に、BF<sub>3</sub>・エーテル錯体16.1 mlのテトラヒドロフラン50 ml溶液を、ゆっくりと水冷しながら加えた。水冷しながら4時間攪拌し、更に室温で4時間攪拌した。その後、反応溶液を水に注ぎ、希塩酸を加えて酸性とし、2時間攪拌した。この水溶液に、水酸化カリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し、濾液を濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムを用いて精製して、3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピルアミン9.80 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.08(2H, t, J<sub>HF</sub> = 15 Hz), 5.06(2H, t, J<sub>HF</sub> = 15 Hz), 8.97(1H, s)

<sup>19</sup>F-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(TFA基準):  
30.3 ppm

#### 製造例 20



3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸メチル5.00 gのTHF 30 ml溶液に、エチレンジアミン5.0 gを加えた。室温で2時間反応後、減圧で濃縮し、濃縮物に塩酸を加えて、3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸アンモニウムエチルアミド塩酸塩3.2 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.40~3.58(4H, m), 5.34(2H, t, J<sub>H-F</sub> = 16 Hz), 9.13(1H, s)

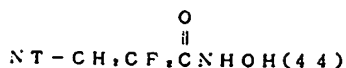
<sup>19</sup>F-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(TFA基準):  
31.4 ppm

#### 製造例 21



3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,

#### 製造例 19



3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸メチル1.88 gのメタノール50 ml溶液に、ヒドロキシアミン塩酸塩1.4 gを加えた。この溶液に、水酸化カリウム0.4 gのメタノール50 ml溶液を、ゆっくりと加えた。

反応後、濃縮し、濃縮物を酢酸エチル100 mlに溶解し、水洗(50 ml×2)した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃縮後、シリカゲルカラムで精製して、3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸ヒドロキシアミド0.7 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(重アセトン): δ = 3.32(1H, s), 5.28(2H, t, J<sub>H-F</sub> = 15 Hz), 8.73(1H, s)

<sup>19</sup>F-NMR(重アセトン): 33.4 ppm

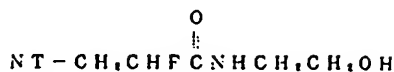
2-ジフルオロプロピオン酸メトキシエチルアミド1.25 g(5 mmol)の乾燥ジグライム50 ml溶液を窒素気流下水冷した。この溶液に、NaBH<sub>4</sub> 0.38 g(10 mmol)を加え、水冷を続けながら、BF<sub>3</sub>・エーテル錯体1.8 ml(13.5 mmol)のジグライム30 ml溶液を、ゆっくりと滴下した。水冷しながら2時間攪拌し、更に室温で4時間攪拌した。反応溶液をゆっくりと希塩酸中に注ぎ、次いで水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。

無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムで精製して、3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピル-メトキシエチルアミン0.11 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.81(2H, t, H<sub>A</sub>, J<sub>HAHB</sub> = 5 Hz), 3.12(2H, t, J<sub>HF</sub> = 15 Hz), 3.30(3H, s), 3.42(2H, t, H<sub>B</sub>, J<sub>HAHB</sub> = 5 Hz), 5.08(2H, t, J<sub>H-F</sub> = 15 Hz), 9.00(1H, s)

<sup>19</sup>F-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(TFA基準):

27.8 ppm

製造例 22

(47)

3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-2-フルオロプロピオン酸メチル510mgをジオキサン20mlに溶解し、ヒドロキシエチルアミン830mgを加え、室温で5時間攪拌した。反応後、減圧で濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムを用いて精製して、3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-2-フルオロプロピオン酸ヒドロキシエチルアミド310mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), δ = 5.10(2H, d, d, H<sub>A</sub>, J<sub>HA-HB</sub> = 4 Hz, J<sub>H-F</sub> = 24 Hz), 5.60(1H, d, t, H<sub>B</sub>, J<sub>HA-HB</sub> = 4 Hz, J<sub>H-F</sub> = 48 Hz), 8.80(1H, s)

<sup>19</sup>F-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(TFA基準):

116.0 ppm(-)

3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸メチル2.36gのジオキサン溶液50mlにプロピルアミン0.65gを加えた。

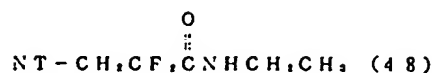
反応後、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムで精製し、3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸ノルマルプロピルアミド1.50gを得た。融点66.0~68.7℃。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS基準): δ = 0.94(3H, t, J<sub>H<sub>1</sub>'-H<sub>2</sub>'</sub> = 6 Hz), 1.53(2H, sext, J<sub>H<sub>1</sub>'-H<sub>2</sub>'</sub> = J<sub>H<sub>2</sub>'-H<sub>3</sub>'</sub> = J<sub>H<sub>3</sub>'-NH</sub> = 6 Hz), 3.24(2H, q, J<sub>H<sub>1</sub>'-H<sub>2</sub>'</sub> = J<sub>H<sub>2</sub>'-NH</sub> = 6 Hz), 5.37(2H, t, J<sub>H<sub>2</sub>'-NH</sub> = 6 Hz), 9.12(2H, s).

<sup>19</sup>F-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, TFA基準): 30.9 ppm(t, J<sub>H<sub>2</sub>'-F</sub> = 15 Hz).

製造例 25

-755-

製造例 23

3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸メチル2.36gのジオキサン溶液50mlにエチルアミン(70%)1mlを加えた。

反応後、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムで精製し、3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸エチルアミド1.78gを得た。融点69.3~71.0℃。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS基準): δ = 1.17(3H, t, J<sub>H<sub>1</sub>'-H<sub>2</sub>'</sub> = 8 Hz), 3.31(2H, quint, J<sub>H<sub>1</sub>'-H<sub>2</sub>'</sub> = 6 Hz), 5.36(2H, t, J<sub>H<sub>2</sub>'-F</sub> = 15 Hz), 9.12(2H, s).

<sup>19</sup>F-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, TFA基準): 31.3 ppm(t, J<sub>H<sub>2</sub>'-F</sub> = 15 Hz).

製造例 24

3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸メチル2.36gのジオキサン溶液50mlにn-ヘキシルアミン1.8gを加えた。

反応後、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムで精製し、3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸ヘキシルアミド2.1gを得た。融点73.6~75.8℃。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS基準): δ = 0.96(3H, t, J<sub>H<sub>1</sub>'-H<sub>2</sub>'</sub> = 6 Hz), 1.10~1.70(8H, s), 3.24(2H, q, J<sub>H<sub>1</sub>'-H<sub>2</sub>'</sub> = 7 Hz), 5.33(2H, t, J<sub>H<sub>2</sub>'-F</sub> = 15 Hz), 9.10(2H, s).

<sup>19</sup>F-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, TFA基準): 30.8 ppm(t, J<sub>H<sub>2</sub>'-F</sub> = 15 Hz).

製造例 26

3-(3'-ニトロ-1'-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸メチル2.36gのジオ



キサン溶液50 mlにトリフルオロエチルアミン塩酸塩2.0 gを加え、激しく攪拌しながらトリエチルアミン1.5 gをゆっくりと滴下した。

溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル200 mlに溶解し、水洗した。酢酸エチル溶液を硫酸マグネシウム乾燥した後、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムを用いて精製し、3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸トリフルオロエチルアミド1.6 gを得た。融点103.5~105.5℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , TMS基準):  $\delta$  = 4.08(2H, m), 5.40(2H, t, JHF = 15 Hz), 9.90(1H, s), 9.84(1H, t, JH,  $^+$  - HNH = 6 Hz)。

$^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , TFA基準): -8.1(3F, t, JHF = 10 Hz), 30.7(2F, t, JHF = 14 Hz)

#### 製造例 2.7



#### 製造例 2.8

$\text{NT}-\text{CH}_2\text{CF}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHCH}(\text{CH}_3)_2 \quad (53)$   
3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸メチル2.36 gのジオキサン溶液50 mlにイソプロピルアミン0.65 gを加えた。

反応後、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムで精製し、3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸イソプロピルアミド2.24 gを得た。融点83.8~86.1℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , TMS基準):  $\delta$  = 1.20(6H, d, JH,  $^+$  - H,  $^+$  = 6 Hz), 4.08(1H, m), 5.36(2H, t, JHF = 15 Hz), 8.94(1H, d, JH,  $^+$  - H,  $^+$  = 8 Hz), 9.12(1H, s)。

$^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , TFA基準): 31.0(t, JHF = 15 Hz)。

#### 製造例 2.9

3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸メチル2.36 gのジオキサン溶液50 mlにトリフルオロエチルアミン塩酸塩2.5 gを加え、激しく攪拌しながらトリエチルアミン1.5 gをゆっくりと滴下した。

溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル200 mlに溶解し、水洗した。酢酸エチル溶液を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムで精製し、3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸トリフルオロエチルアミド1.8 gを得た。融点58.3~61.5℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , TMS基準):  $\delta$  = 1.40~2.60(4H, m), 3.23(2H, q, JH,  $^+$  - H,  $^+$  = 7 Hz), 5.28(2H, t, JHF = 15 Hz), 9.02(1H, s), 9.12(1H, t, JH,  $^+$  - H,  $^+$  = 5 Hz)。

$^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , TFA基準): -13.5(3F, t, JHF = 12 Hz), 31.0(2F, t, JHF = 15 Hz)。

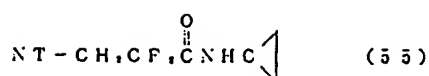
$\text{NT}-\text{CH}_2\text{CF}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \quad (54)$   
3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸2.22 gのジオキサン溶液に塩化チオニル2.00 gを加え、室温で2時間反応させた。これに3級ブチルアミン5 mlを加え、さらに反応させた。

反応溶液を酢酸エチル200 mlに溶解後、水洗した。酢酸エチル溶液を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムで精製し、3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸t-ブチルアミド1.2 gを得た。融点60.5~63.0℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , TMS基準):  $\delta$  = 1.40(9H, s), 5.30(2H, t, JHF = 14 Hz), 8.36(br. s, NH), 9.07(1H, s)。

$^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , TFA基準): 30.1 ppm(t, JHF = 14 Hz)。

#### 製造例 3.0



3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸メチル2.36gのジオキサン溶液50mlにシクロプロピルアミン0.85gを加えた。

反応後、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムで精製し、3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸シクロプロピルアミド2.04gを得た。融点114.6~116.6℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , TMS基準):  $\delta$  = 0.50~1.00(4H, m), 2.90(1H, m), 5.36(2H, t, JHF = 15 Hz), 9.13(1H, s)。

$^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , TFA基準): 30.9(t, JHF = 15 Hz)。

## 製造例31



-ジフルオロプロピオン酸メチル2.36gのジオキサン溶液50mlにプロパノールアミンエチルエーテル2.0gを加えた。

反応後、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムで精製し、3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸プロパノールアミドエチルエーテル2.56gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , TMS基準):  $\delta$  = 1.10(3H, t, JH<sub>1</sub>' - H<sub>2</sub>' = 6 Hz), 1.68(2H, quint, JH<sub>2</sub>' - H<sub>3</sub>' = 7 Hz), 3.10~3.60(6H, m), 9.00(1H, s), 5.36(2H, t, JHF = 15 Hz)。

$^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , TFA基準): 31.1(t, JHF = 15 Hz)。

## 製造例33



3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸メチル2.36gのジオキサン溶液50mlにプロパノールアミンメチルエ

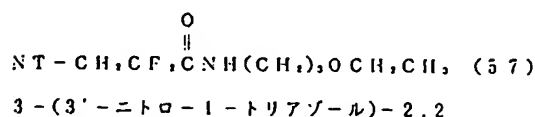
3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸メチル2.36gのジオキサン溶液50mlにエタノールアミンエチルエーテル1.6gを加えた。

反応後、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムで精製し、3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸エタノールアミドエチルエーテル3.1gを得た。融点70.0~71.5℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , TMS基準):  $\delta$  = 1.19(3H, t, JH<sub>1</sub>' - H<sub>2</sub>' = 8 Hz), 3.22~3.70(6H, m), 5.32(2H, t, JHF = 14 Hz), 9.08(1H, s), 9.12(1H, t, JH<sub>2</sub>' - H<sub>3</sub>' = 6 Hz)。

$^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , TFA基準): 31.0(t, JHF = 14 Hz)。

## 製造例32



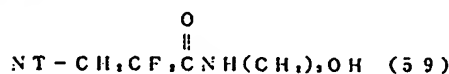
-エーテル1.34gを加えた。

反応後、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムで精製し、3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸プロパノールアミンメチルエーテル2.97gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , TMS基準):  $\delta$  = 1.80(2H, t, JH<sub>1</sub>' - H<sub>2</sub>' = 7 Hz), 3.20~3.60(7H, m), 5.36(2H, t, JHF = 15 Hz), 9.08 ppm(2H, m)。

$^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , TFA基準): 31.2(t, JHF = 15 Hz)。

## 製造例34



3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,2-ジフルオロプロピオン酸メチル2.36gのジオキサン溶液50mlにプロパノールアミン1.8gを加えた。

反応後、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムで精製し、3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)

-2,2-ジフルオロプロピオン酸プロパノール  
アミド1.9gを得た。融点97.0~99.6℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , TMS基準):  $\delta$  =  
1.60(2H, m), 3.00~3.60(4H, m),  
4.50(1H, s), 5.24(2H, t, JHF = 15  
Hz), 9.00(1H, s)。

$^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , TFA基準): 3  
0.9(t, JHF = 15 Hz)。

#### 製造例35



3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,2-  
ジフルオロプロピオン酸メチル2.36gのジオ  
キサン溶液50mlにプロパノールアミン1.8gを  
加えた。

反応後、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムで  
精製し、3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-  
2,2-ジフルオロプロピオン酸イソプロパノ  
ールアミド1.82gを得た。融点110.0~1  
12.8℃。

JHF = 15 Hz), 4.70(1H, s), 9.09(2  
H, m)。

$^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , TFA基準): 3  
1.0(t, JHF = 15 Hz)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , TMS基準):  $\delta$  =  
1.08(3H, d, JH<sub>1</sub>' - H<sub>2</sub>' = 6 Hz), 3.1  
9(2H, t, JH<sub>1</sub>' - NH = 6 Hz), 3.80(1  
H, m), 4.84(1H, d, JH<sub>2</sub>' - H<sub>3</sub>' ), 5.3  
4(2H, t, JHF = 14 Hz), 9.08(2H, m)。

$^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , TFA基準): 3  
0.9(t, JHF = 14 Hz)。

#### 製造例36



3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-2,2-  
ジフルオロプロピオン酸メチル2.36gのジオ  
キサン溶液50mlにジグリコールアミン1.56g  
を加えた。

反応後、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムで  
精製し、3-(3'-ニトロ-1-トリアゾール)-  
2,2-ジフルオロプロピオン酸ジグリコール  
アミド2.06gを得た。融点74.5~77.0℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , TMS基準):  $\delta$  =  
3.30~3.70(8H, m), 5.36(2H, t, J

#### 実施例1

##### 細胞における放射線増感効果(ER in vitro)

V-79チャイニーズハムスター細胞における  
本発明化合物(1)の放射線増感効果をみるために、  
V-79細胞10万個をガラスシャーレに単層で  
培養しておき、対数相のV-79細胞を調整した。

所定濃度の供試化合物のメジウム溶液をシャー  
レに添加し、37℃で60分間静置した後、室温  
で密閉容器に入れ、窒素ガスを10分間流して酸  
素を排除し、1.6Gy/分の線量率でX線を照射  
した。

照射後リン酸緩衝液で洗浄し、トリプシンで単  
細胞にした後、所定量を培養シャーレに入れ、メ  
ジウム5mlを加えて37℃で7日間培養し、染色  
後に水洗し、生じたコロニー数を測定した。

その結果をER in vitroとして次表に示す。

#### 実施例2

##### 動物移植腫瘍に対する放射線増感効果

##### (ER in vivo)

EMT-6腫瘍細胞10<sup>5</sup>個をBalb/C系雄マ

ウス(8週令、一群4匹)の両足大腿皮下に接種した。腫瘍細胞接種後、腫瘍の大きさが直径1cm程に達した時点で供試化合物の生理食塩水溶液を腹腔内投与し(2000mg/kg)、40分後に450rad/分でX線を照射し、照射5分後にマウスを殺した。

70%エタノールで全身滅菌した後に腫瘍部を切り取り、組織を細断しトリプシン22mlと混合し、50分間37℃で攪拌した。上澄み液を取り、細胞数を計測し、所定量を径5cmのプラスチックプレート上に撒き、メジウム5mlを加えた後炭酸ガス培養器で培養し、X線を照射した細胞は9日後に、X線を照射しなかった細胞は10日後に培養器から出し、メタノールで細胞を固定し、キムザ染色液で細胞を染色し、生じたコロニー数を計測する。

X線を照射しない細胞をコントロールとし、生存率を測定した。その結果をER in vivoとして表に示す。

化合物 番号	R (N-T-R)	ER in-vitro ( $\mu$ M)	ER in-vivo (mg/kg)	LD <sub>50</sub> (g/kg)
(1)	$\text{CH}_3\text{CF}_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	1.28 (1.0)	1.0 (100) 1.0 (200)	-
(2)	$\text{CH}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$	1.78 (1.0)	1.49 (50) 1.57 (200)	> 3.0
(3)	$\text{CH}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	1.55 (1.0)	1.26 (100) 1.10 (200)	-
(4)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$	1.62 (1.0)	1.2 (100)	-
(6)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$	1.49 (0.5)	1.10 (50) 1.0 (100)	-
(7)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	1.73 (1.0)	1.42 (200)	> 2.0
(8)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	1.97 (1.0)	1.36 (100) 1.67 (200)	-
(9)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	1.64 (1.0)	1.48 (100)	-
(10)	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CF}_3$	1.20 (0.5)	1.05 (100)	-
(11)	$\text{CF}_3\text{CF}_3$	1.50 (1.0)	1.0 (100)	-
(12)	$\text{CF}_3\text{CF}_2\text{H}$	1.93 (1.0)	1.10 (100)	-
(13)	$\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{P}(\text{OH})_2$	1.73 (1.0)	1.37 (50) 1.45 (200)	0.7
比較 (1)	$\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1.85 (1.0)	1.2 (50) 1.45 (200)	> 1.0
比較 (2)	$\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{Br}$	1.67 (1.0)	1.39 (200)	> 1.0
比較 (3)	$\text{CH}_3\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	1.43 (1.0)	1.48 (200)	2.73
比較 (4)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (ミソニタノール)	1.62 (1.0)	1.40 (100) 1.58 (200)	1.5

化合物 番号	R (N-T-R)	ER in-vivo ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	備考
(25)	-CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	1.55 (400)	
		1.57 (200)	
		1.48 (100)	45分後照射
(38)	-CH <sub>2</sub> CHFCO <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1.18 (200)	
		1.19 (100)	
(39)	-CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	1.28 (200)	
(40)	-CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1.46 (200)	
(41)	-CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	1.43 (200)	
(43)	-CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	1.62 (200)	L D <sub>50</sub> = 0.7 g/kg
(46)	-CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1.20 (200)	
(47)	-CH <sub>2</sub> CHFCO <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	1.25 (200)	
		1.35 (100)	

## 製造例 37

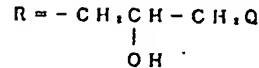


1-(3'-ニトロトリアゾリル)-2,2-ジフルオロプロピオン酸メチルエステル2.00g(8.47mmol)をジオキサン20mlに溶解し、β-アラニンメチルエステル塩酸塩1.50g(10.7mmol)を加え、さらに水酸化カリウム2.00g(35.6mmol)を加え、これを室温下30分間攪拌反応させた。

反応溶液をデカンテーションし不溶分を除いた後、濃縮し、濃縮物を酢酸エチル/水で分液し、酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、これを濃縮して、1-(3'-ニトロトリアゾリル)-2',2'-ジフルオロプロピオン酸-3-アラニンメチルエステル(A)2.20gを得た。

この化合物(A)1.80g(5.86mmol)に飽和アンモニアメタノール溶液20mlを加え、室温下3昼夜攪拌反応させた。反応後の溶液を濃縮し、

ニトロトリアゾール誘導体のうち、



である化合物(13)と比較化合物(1)および(2)とを比較すると、Q=Fである化合物(13)は、Qが他のハロゲン(Br or Cl)である比較化合物(1)および(2)に比べて、低容量で同等のin vivo増感活性(ER in-vivo)が発現する。

さらに、フッ素誘導体の中で、化合物(13)と(2)を比較すると、化合物(2)は、化合物(13)より高活性(ER=1.49(50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ))であり、低毒性化(LD<sub>50</sub>>3.0g/kg)されている。

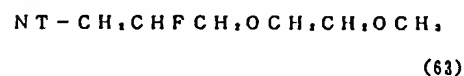
以上の如く、ハロゲン置換体の中でも、フッ素化により高活性化、低毒性化が顕著になる。

濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより単離精製し、標記1-(3'-ニトロトリアゾリル)-2',2'-ジフルオロプロピオン酸-3-アラニルアミド437 $\mu\text{g}$ を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2.40(2H, t, -CH<sub>2</sub>CO-, J=7Hz), 3.30-3.58(2H, m, -NHCH<sub>2</sub>-, 5.32(2H, t, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-, J=15Hz), 7.00(1H, bs, -CONH<sub>2</sub>), 7.50(1H, bs, -CONH<sub>2</sub>), 9.09(1H, s, H<sub>2</sub>), 9.14(1H, t, -CONH-, J=6Hz)

<sup>13</sup>C NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(TFA基準): 31.1ppm

## 製造例 38



エピクロロヒドリン25g(0.27mol)にメチルセルソルブ20.8g(0.27mol)を加え、これに濃硫酸0.1mlを加え、100℃で10時間加熱反応させた。反応後、エーテル500mlを加え、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。エーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃縮し、1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-

(1, 2, 3)

3.46~4.00(8H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>', H<sub>2</sub>')  
 4.00~4.20(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 4.20~4.40(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 4.40~4.60(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 4.60~4.80(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 4.80~5.00(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 5.00~5.20(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 5.20~5.40(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 5.40~5.60(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 5.60~5.80(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 5.80~6.00(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 6.00~6.20(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 6.20~6.40(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 6.40~6.60(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 6.60~6.80(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 6.80~7.00(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 7.00~7.20(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 7.20~7.40(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 7.40~7.60(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 7.60~7.80(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 7.80~8.00(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 8.00~8.20(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 8.20~8.40(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 8.40~8.60(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 8.60~8.80(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 8.80~9.00(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 9.00~9.20(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 9.20~9.40(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 9.40~9.60(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 9.60~9.80(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 9.80~10.00(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 10.00~10.20(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 10.20~10.40(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 10.40~10.60(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 10.60~10.80(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 10.80~11.00(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 11.00~11.20(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 11.20~11.40(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 11.40~11.60(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 11.60~11.80(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 11.80~12.00(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 12.00~12.20(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 12.20~12.40(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 12.40~12.60(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 12.60~12.80(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 12.80~13.00(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 13.00~13.20(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 13.20~13.40(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 13.40~13.60(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 13.60~13.80(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 13.80~14.00(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 14.00~14.20(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 14.20~14.40(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 14.40~14.60(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 14.60~14.80(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 14.80~15.00(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 15.00~15.20(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 15.20~15.40(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 15.40~15.60(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 15.60~15.80(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 15.80~16.00(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 16.00~16.20(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 16.20~16.40(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 16.40~16.60(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 16.60~16.80(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 16.80~17.00(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 17.00~17.20(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 17.20~17.40(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 17.40~17.60(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 17.60~17.80(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 17.80~18.00(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 18.00~18.20(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 18.20~18.40(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 18.40~18.60(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 18.60~18.80(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 18.80~19.00(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 19.00~19.20(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 19.20~19.40(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 19.40~19.60(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 19.60~19.80(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 19.80~20.00(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 20.00~20.20(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 20.20~20.40(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 20.40~20.60(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 20.60~20.80(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 20.80~21.00(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 21.00~21.20(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 21.20~21.40(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 21.40~21.60(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 21.60~21.80(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 21.80~22.00(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 22.00~22.20(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 22.20~22.40(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 22.40~22.60(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 22.60~22.80(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 22.80~23.00(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 23.00~23.20(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 23.20~23.40(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 23.40~23.60(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 23.60~23.80(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 23.80~24.00(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 24.00~24.20(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 24.20~24.40(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 24.40~24.60(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 24.60~24.80(2H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>')  
 24.80~25.00(2H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>')  
 25.00~25.20(2

В.Н.)

### 製造例 39

 $\text{H}_2'$ ), 4.38~4.52 (2H, m,  $\text{H}_1'$ ), 8.43 (1H, s,  $\text{H}_3$ )

4.18~4.60(4H, m, H<sub>1</sub>', H<sub>2</sub>', H<sub>3</sub>'), 8.39(1H, s,

H<sub>2</sub>)

1-(2'-ヒドロキシ-4'-オキソ-6',7'-イソプロピリデンジオキシヘプチル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール 1.0g(3.4mmol)に1,4-ジオキサン10mlを加え、ジエチルアミノサルファートリフルオライド(DAST)1.0g(6.2mmol)を滴下し、滴下後、室温で一昼夜攪拌反応させた。反応後の溶液に水2mlを加え、過剰のDASTを処理した後、溶液を濃縮した。濃縮物を酢酸エチルと水で分液し、酢酸エチル層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで単離精製し、1-(2'-フルオロ-4'-オキソ-6',7'-イソプロピリデンジオキシヘプチル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール 400mgを得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.32(3H, s, -CH<sub>3</sub>), 1.39(3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.44~4.06(6H, m, H3', H5', H7'), 4.08~4.40(1H, m, H<sub>6</sub>'), 4.42~4.85(2H, m, H1'), 6.00(1H, dm, H2', J<sub>HF</sub> = 48Hz), 8.34(1H, s, H5)

J<sub>HF</sub> = 48Hz) 8.31(1H, s, H5)

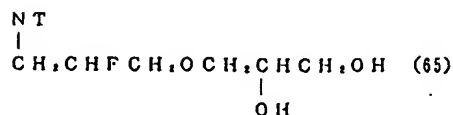
<sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>)(TFA基準): 113.1ppm

特許出願人 健谷 勲 (ほか1名)

代理人 弁理士 青山 傑 (ほか1名)

<sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>)(TFA基準): 113.0ppm

製造例 40



1-(2'-フルオロ-4'-オキソ-6',7'-イソプロピリデンジオキシヘプチル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール 1.0g(3.4mmol)に2N-HCl 50mlを加え、80℃で6時間加熱反応させた。反応後、酢酸エチル100mlを加え、分液後、酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで単離精製し、1-(2'-フルオロ-4'-オキソ-6',7'-ジヒドロキシヘプチル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール 300mgを得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.42~4.05(8H, m, H<sub>3</sub>', H<sub>5</sub>', H<sub>7</sub>', -OH, -OH), 4.05~4.42(1H, m, H<sub>6</sub>'), 4.44~4.81(2H, m, H1'), 6.01(1H, dm, H2')

## 第1頁の続き

⑤Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号
C 07 D 403/06	2 0 3	6742-4C
	2 0 9	6742-4C
405/12	2 4 9	6742-4C

優先権主張 ⑫昭62(1987)9月26日⑬日本(J P)⑭特願 昭62-241574

⑫昭62(1987)12月10日⑬日本(J P)⑭特願 昭62-314686

⑦発明者	芝本 雄太	京都府京都市左京区田中上大久保町13番地の2 ネオコー ボ洛北 609号
⑦発明者	下川 和弘	大阪府摂津市新在家2-18-2
⑦発明者	久永 順郷	大阪府茨木市山手台1丁目1-19
⑦発明者	中田 龍夫	大阪府大阪市東淀川区豊新3丁目16-6